

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ
І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

АВРАМЧУК ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.24-002.5-085.2/3-036.13-036.8.001.5

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕНСИВНИХ
КОРОТКОСТРОКОВИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА
ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Кужко Михайло Михайлович,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,
провідний науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Зайков Сергій Вікторович,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України,
професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Панасюк Олексій Варфоломійович,

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет
Української асоціації народної медицини»,
професор кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться «30» січня 2017 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «28» грудня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. З кожним роком в Україні збільшується кількість хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ), який в 87,7 % випадків охоплює, переважно, людей працездатного та репродуктивного віку (Мельник В. М., 2014; Феценко Ю. І., 2015). Тактика лікування хворих на ВДТБ визначена в національному протоколі та полягає у застосуванні основних протитуберкульозних препаратів (ПТП) I ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) з тривалістю інтенсивної фази (ІФ) не менше 2 міс. Але, незважаючи на терапію, лікування хворих на ВДТБ в нашій країні на даному етапі не дозволяє досягти критеріїв ВООЗ щодо вилікування 85 % хворих та характеризується низькою (до 70 %) ефективністю (ВООЗ, 2014; Мельник В. М., 2015). Причини невдалого лікування полягають у виявленні розповсюджених занедбаних форм туберкульозу легень з наявністю множинних порожнин розпаду, поєднанні легеневого туберкульозу з ураженням трахеобронхіального дерева та іншою супутньою патологією, поганою переносимістю ПТП, низькою прихильністю до лікування тощо (Зайков С. В. та співавт., 2015; Петренко В. І. та співавт., 2015; Феценко Ю. І. та співавт., 2016; Cary C. et al., 2015). Не враховується ряд факторів, які знижують дозу введених препаратів, їх біодоступність та функціонально-морфологічний стан шлунково-кишкового тракту (Кужко М. М. та співавт., 2015; Тодоріко Л. Д., 2015; Jonsson S., 2015).

Тому пошук нових методів удосконалення лікування хворих на ВДТБ залишається актуальним питанням сучасної фтизіатрії, оскільки попереджує розвиток занедбаних форм та зменшує резервуар цієї небезпечної інфекції. Покращення існуючих програм лікування може реалізуватися через застосування інтенсивних режимів хіміотерапії, які забезпечують високий бактеріостатичний рівень ПТП в крові та зонах уражень за рахунок різних шляхів їх введення (Тарасенко О. Р., 2007; Черенько С. О., 2012; Тодоріко Л. Д., 2015).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити нові інтенсивні короткострокові режими протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» (№ держ. реєстрації 0113U000266) та «Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу введення протитуберкульозних препаратів» (№ держ. реєстрації 0111U001173).

Мета дослідження – підвищити ефективність та скоротити терміни лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом оптимізації режимів інтенсивної фази антимікобактеріальної хіміотерапії, внутрішньовенного та інгаляційного способів введення протитуберкульозних препаратів.

Задачі дослідження:

1. Вивчити бактеріостатичну активність крові при різних режимах антимікобактеріальної хіміотерапії та способах введення ПТП у хворих на ВДТБ.
2. Дослідити створювані концентрації ПТП в сироватці крові в залежності від способу їх введення.

3. Визначити клінічну ефективність ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ при застосовуванні різних режимів хіміотерапії, внутрішньовенного та інгаляційного введення препаратів.

4. Вивчити частоту побічних реакцій при застосовуванні короткострокових та стандартних режимів хіміотерапії для лікування хворих на ВДТБ.

5. Вивчити можливість використання комп'ютерної денситометрії для об'єктивізації результатів в ІФ та в кінці лікування у хворих на ВДТБ.

6. Розробити алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії.

Об'єкт дослідження: вперше діагностований туберкульоз легень.

Предмет дослідження: залежність рівня бактеріостатичної активності крові (БАК) та створюваних концентрацій ПТП в сироватці крові від способу їх введення, вплив різних режимів хіміотерапії на ефективність лікування, частоту та характер побічних реакцій від ПТП, дані комп'ютерної денситометрії у хворих на ВДТБ.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, мікробіологічні, рентгенологічні, функціональні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначена БАК при комплексному застосуванні ПТП I ряду (ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу) при різних способах їх введення. Науково доведено, що комплексне внутрішньовенне застосування ПТП призводить до більш високої бактеріостатичної активності, ніж їх комплексне пероральне застосування.

Вперше визначені мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) левофлоксацину, гатифлоксацину та етамбутолу гідрохлориду у відношенні лабораторного штаму H37Rv при різних способах їх застосування. Доведено, що МІК гатифлоксацину в 10 разів менша, ніж левофлоксацину, незалежно від форми випуску препарату. Етамбутолу гідрохлорид у інфузійній формі в 3 рази активніший за його пероральну форму.

Вперше встановлені створювані концентрації етамбутолу гідрохлориду, левофлоксацину та гатифлоксацину у хворих на ВДТБ при різних способах їх застосування. Доведено, що внутрішньовенне введення етамбутолу гідрохлориду протягом 4-х год перевищує показники середньої концентрації препарату в сироватці крові по відношенню до його МІК в 14 разів та в 1,6 рази при застосуванні препарату перорально. Через добу концентрація гатифлоксацину в сироватці крові незалежно від способу його введення вище від МІК препарату в 6,7 разів.

Доведено, що застосування комбінації внутрішньовенних форм ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в ІФ хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування ВДТБ, що підтверджується позитивною клінічною динамікою, скороченням термінів припинення бактеріовиділення в середньому до $(1,7 \pm 0,1)$ міс. та зменшити частоту розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту в 3,3 рази.

Обґрунтована доцільність застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу в ІФ хіміотерапії хворих на ВДТБ, що дозволяє скоротити терміни стаціонарного лікування хворих.

Доведено, що додаткове застосування ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі через небулайзер та сальметеролу і флютиказону пропіонату в ІФ хіміотерапії хворих на ВДТБ з туберкульозним ураженням трахеї та бронхів сприяє підвищенню

частоти припинення бактеріовиділення, регресії вогнищево-інфільтративних змін в легенях та зменшенню термінів стаціонарного лікування хворих.

Вперше розроблений спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ВДТБ на основі комп'ютерної денситометрії, який дозволяє об'єктивно оцінити і порівняти динаміку вогнищевих уражень в легенях.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії із застосуванням різних режимів антимікобактеріальної хіміотерапії, які призначаються залежно від поширеності туберкульозного процесу, супутньої патології трахеобронхіального дерева та непереносимості ізоніазиду або етамбутолу.

За матеріалами роботи отримано деклараційний патент України на корисну модель. Видано інформаційний лист «Спосіб лікування хворих на туберкульоз органів дихання» (Київ, 2015).

Розроблений спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ВДТБ на основі комп'ютерної денситометрії, що дозволяє порівнювати різні методи і схеми лікування.

Впровадження результатів роботи у практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», у Головному військово-медичному клінічному центрі Міністерства оборони України «Головний військовий клінічний госпіталь», Хмельницькому обласному протитуберкульозному диспансері, Тернопільському спеціалізованому територіальному медичному об'єднанні «Фтизіатрія», Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1, Волинському обласному протитуберкульозному диспансері, Запорізькому обласному протитуберкульозному клінічному диспансері.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено інформаційно-патентний пошук та проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Разом із науковим керівником визначені актуальні напрямки досліджень, сформульовано мету та завдання наукової роботи. Автор розробила всі положення дисертаційної роботи, проводила клінічне обстеження та лікування хворих. Автором створені комп'ютерні бази клінічного матеріалу та даних комп'ютерних томографій хворих, проведено статистичне опрацювання, інтерпретація одержаних результатів, зіставлення з літературними даними. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації на основі виконаних досліджень отримані та сформульовані автором самостійно. Наукові публікації виконувались у співавторстві з науковим керівником та співробітниками Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на II міжнародній науково-практичній конференції «Інтегративний підхід к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (Гомель, 2011), 5 міжнародній науково-практичній конференції по туберкульозу та легенеvim захворюванням (Баку, 2011), науково-практичній конференції «Актуальні питання

виявлення, діагностики та лікування туберкульозу в сучасних умовах, присвяченої Всесвітньому Дню боротьби з туберкульозом» (Київ, 2012), міжнародних науково-практичних конференціях «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом» (Мінськ, 2012) та «Урогенитальные инфекции и туберкулез» (Новосибірськ, 2013), 4 Азіатсько-Тихоокеанській конференції міжнародного союзу боротьби з туберкульозом і хворобами легень «Optimal use of new technology and approach» (Ханой, 2013), 4 національній міждисциплінарній конференції з міжнародною участю «Pneumologia respiratorie in practica medicala curenta» (Тиргу-Жиу, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социологические аспекты» (Гродно, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та туберкульозі» (Чернівці, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015), VIII з'їзді фтизіатрів та пульмонологів Узбекистану (Ташкент, 2015), Європейських конгресів із респіраторних захворювань (Відень, 2012; Барселона, 2013; Мюнхен, 2014; Амстердам, 2015; Братислава, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 23 наукові роботи: 8 статей у наукових фахових виданнях (із них 6 – у виданнях, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, в тому числі 1 стаття у закордонному виданні), 15 – у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

Структура дисертації. Дисертація обсягом 180 сторінок, ілюстрована 42 таблицями та 31 рисунком. Складається із вступу, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 219 найменувань (158 кирилицею та 61 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Клінічну ефективність та переносимість режимів із парентеральним застосуванням препаратів в ІФ хіміотерапії вивчали в рандомізованому контрольованому дослідженні у 168 хворих на ВДТБ. Групи порівняння відрізнялись між собою за способом введення ПТП – ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу. В основній групі (ОГ) ці препарати застосовувались внутрішньовенно (в/в). ОГ була розділена на 2 підгрупи: I ОГ включала 65 хворих, яким призначали 3 ПТП в/в, 38 хворих II ОГ застосовували 2 ПТП в/в (ізоніазид та етамбутолу гідрохлорид). Хворі контрольної групи (КГ), яка становила 65 осіб, застосовували дані ПТП перорально.

У дослідження щодо вивчення ефективності та переносимості застосування гатифлоксацину в ІФ хіміотерапії було включено 73 хворих на ВДТБ. Хворі ОГ були розподілені на 2 підгрупи: в ІА групі (20 осіб) отримували гатифлоксацин замість ізоніазиду, в ІБ (21 особа) отримували гатифлоксацин замість етамбутолу. Хворі КГ (32 чоловіки) приймали стандартний режим хіміотерапії.

Ефективність лікування ВДТБ із супутнім специфічним ураженням трахеї та бронхів вивчали у 48 пацієнтів. В ОГ (21 пацієнт) щоденно додатково до основних

ПТП хворі отримували ізоніазид 0,15 г і рифаміцину натрієву сіль 0,15 г інгаляційно через небулайзер, бронхолітик сальметерол 50 мкг + флютиказону пропіонат 250 мкг по 1 вдиху двічі на добу протягом 2-х міс. ІФ хіміотерапії. В КГ 27 пацієнтів одержували стандартний режим хіміотерапії. У всіх пацієнтів специфічний процес у легнях характеризувався наявністю порожнин розпаду і супроводжувався бактеріовиділенням.

Групи порівняння кожного із досліджень були ідентичні між собою за віком, статтю та характеристикою туберкульозного процесу. В усіх групах переважали чоловіки (52,3–68,8 %) молодого віку (20–40 років).

В ході дослідження використовували наступні методи обстеження: вивчення скарг, анамнезу, фізикальне обстеження хворих, загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (рівень загального білірубіну і його фракцій, АлАТ, АсАТ, глюкози крові, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, загального білка крові), мікробіологічні (визначення МБТ методом мікроскопії мазка мокротиння, посіву на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке – ВАСТЕК, а також за допомогою аналізатора «GeneXpert», визначення чутливості до ПТП, дослідження створюваних концентрацій ПТП в сироватці крові та БАК), рентгенологічні (оглядова рентгенографія та комп'ютерна томографія органів грудної порожнини), фібробронхоскопія.

Ефективність лікування оцінювали за критеріями комплексу клініко-рентгенологічних та мікробіологічних показників: зникнення клінічної симптоматики, терміни припинення бактеріовиділення (мікроскопічно та культурально), динаміка патологічних змін в легнях та бронхах, термінами тривалості стаціонарного лікування, частотою та характером побічних реакцій в ІФ хіміотерапії.

БАК визначалась у 15 хворих на ВДТБ без наявної супутньої патології після перорального та парентерального застосування ПТП I ряду та у 12 хворих після прийому фторхінолонів III–IV покоління (левофлоксацину та гатифлоксацину) відносно стандартного лабораторного штаму МБТ H37Rv на рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека за методикою Рудого В. В. (Драбкіна Р. О., 1969).

Дослідження створюваних концентрацій ПТП (етамбутолу гідрохлориду, левофлоксацину та гатифлоксацину) в сироватці крові після парентерального та перорального застосування визначали у 40 пацієнтів з ВДТБ. Забори крові у кожного пацієнта проводились зранку натще та через 10, 30 хвилин, на 1, 2, 3, 4, 5 год після застосування етамбутолу гідрохлориду та через 1, 2, 4, 8, 24 год після застосування вищезазначених фторхінолонів.

Вміст досліджуваних препаратів (X) вираховували за формулами:

– етамбутолу гідрохлориду: $X = (S_1 \times m_0 \times A \times (100 - W) \times 4,2 \times 1000) / (S_0 \times 100 \times 1000)$;

– фторхінолонів (левофлоксацину та гатифлоксацину): $X = (S_1 \times m_0 \times A \times (100 - W) \times 5) / (S_0 \times 100 \times 1000)$, де S_1 – середнє значення площ піків досліджуваних препаратів, вираховане з хроматограм досліджуваного розчину; S_0 – середнє значення площ піків досліджуваних препаратів, вираховане з хроматограм розчину СЗ досліджуваних препаратів; m_0 – маса наважки СЗ досліджуваних препаратів; A – вміст основної речовини у СЗ досліджуваних препаратів; W – вологість СЗ досліджуваних препаратів.

Для визначення інформативності комп'ютерної денситометрії аналізувалися та порівнювалися результати щільності вогнищ ураження в динаміці (на початку, після ІФ хіміотерапії та в кінці основного курсу лікування) у 48 хворих на ВДТБ, які отримували в/в форми ПТП з аналогічними показниками у 41 хворого, які застосовували стандартний режим хіміотерапії перорально. У кожного хворого було відібрано по одному найбільш інформативному вогнищу без деструкції, розміри якого дозволяли проводити вимірювання денситометричних показників на фіксованій площі. Денситометричні показники вогнищ оцінювалися за середньою, мінімальною, максимальною щільностями та стандартним відхиленням на основі програм К-Pacs і DICOM VIEVER PHILIPS.

Результати дослідження оброблялися за допомогою ліцензійного програмного продукту пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Оцінка достовірності відмінностей вивчалась за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Стюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні (Лапач С. Н., 2000).

Результати досліджень та їх обговорення. Дані досліджень БАК (табл. 1) показали, що застосування гатифлоксацину та левофлоксацину протягом 3-х год спостереження у 100 % випадків супроводжувалось середніми та високими рівнями БАК.

Таблиця 1

Рівень БАК при різних режимах хіміотерапії, (M ± m)

Час дослідження	ПТП та спосіб їх введення	n	Кількість хворих з різним рівнем БАК					
			малі 1:2 – 1:4		середні 1:8 – 1:16		високі 1:32 – 1:512	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 год	Gfx	12	–	–	4	33,3 ± 13,6	8	66,7 ± 13,6 *
	Lfx	12	–	–	8	66,7 ± 13,6 *	4	33,3 ± 13,6
	в/в	15	–	–	–	–	15	100
	per os	15	–	–	4	26,7 ± 11,4	11	73,3 ± 11,4 #
3 год	Gfx	12	–	–	6	50,0 ± 14,4	6	50,0 ± 14,4
	Lfx	12	–	–	12	100	–	–
	в/в	15	–	–	1	6,7 ± 6,4	14	93,3 ± 6,4
	per os	15	–	–	5	20,0 ± 10,3	10	66,7 ± 12,2
6 год	Gfx	12	2	16,7 ± 10,8	10	83,3 ± 10,8	–	–
	Lfx	12	3	25,0 ± 12,5	9	75,0 ± 12,5	–	–
	в/в	15	–	–	3	20,0 ± 10,3	12	80,0 ± 10,3 #
	per os	15	4	26,7 ± 11,4	7	46,7 ± 12,9	4	26,7 ± 11,4

Примітки:

1. * – ступінь достовірності міжгрупових показників відносно фторхінолонів, $p < 0,05$.

2. # – ступінь достовірності міжгрупових показників відносно способу застосування ПТП I ряду, $p < 0,05$.

Лише на 6-й год відмічалось зменшення рівня сумарного показника БАК, який зберігався на рівні середніх та високих розведень у 75 % хворих, що отримували левофлораксин та 83,3 % хворих, які застосовували гатифлораксин. Вірогідно частіше високі рівні БАК відмічались при застосуванні гатифлораксину, ніж левофлораксину, що може свідчити про його більш високу терапевтичну активність.

При комплексному в/в застосуванні ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду високі та середні рівні БАК зберігаються до 6 год у 80 % та у 20 % відповідно. У хворих із комплексним пероральним застосуванням препаратів високі БАК визначалися на 3-й год, помітно знижуючись в залежності від метаболізму і виведення препарату з організму.

Встановлено, що МІК інфузійної форми етамбутолу гідрохлориду на поживному середовищі Проскауера-Бека проти стандартного штаму МБТ Н37Rv майже в тричі менша – 0,6 мкг/мл за пероральну форму лікарського засобу, МІК якої становить 2,0 мкг/мл. МІК левофлораксину становить 0,6 мкг/мл, а гатифлораксину – 0,06 мкг/мл незалежно від форм їх введення.

Криві «концентрація–час» після застосування етамбутолу гідрохлориду в залежності від способу його введення наведені на рис. 1.

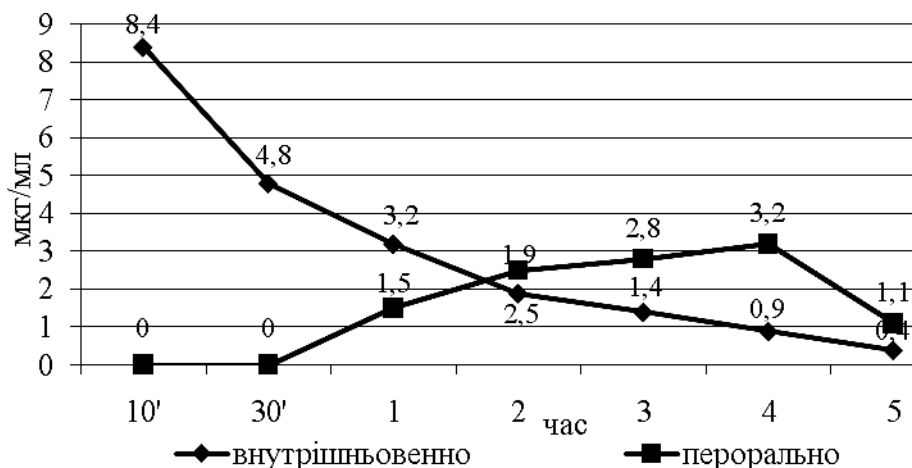


Рис. 1. Концентрація етамбутолу гідрохлориду в сироватці крові при різних способах його введення

Концентрація етамбутолу гідрохлориду при в/в введенні була більша внаслідок того, що препарат у 100 % випадків створював пік концентрації через 10 хвилин після введення (8,4 мкг/мл), тоді як при пероральному прийомі через 30 хвилин присутність препарату в крові ще не визначалась. Через 1 год спостереження в/в введення етамбутолу гідрохлориду призводило до утворення достовірно вищих показників середньої концентрації – 3,2 мкг/мл проти 1,5 мкг/мл при його пероральному прийомі. Пік середньої концентрації (3,2 мкг/мл) при пероральному прийомі етамбутолу гідрохлориду утворюється близько 4-х год та вірогідно менше, ніж при його в/в введенні. На 3-й год достовірно вищим виявився показник середнього значення концентрації етамбутолу гідрохлориду при пероральному його застосуванні – 2,8 мкг/мл, при в/в введенні – 1,0 мкг/мл ($p < 0,05$). Через 5 год спостерігалось зменшення концентрації препарату в крові, яка при в/в введенні та пероральному прийомі вірогідно не відрізнялась (0,4 і 1,1 мкг/мл відповідно).

Левофлоксацин незалежно від способу застосування створював в сироватці крові високі концентрації протягом 8 год: при пероральному – від 15,2 мкг/мл до 7,7 мкг/мл, при в/в введенні – від 17,8 мкг/мл до 7,1 мкг/мл. Через 24 год концентрація левофлоксацину в сироватці крові становила 0,5 мкг/мл та 0,4 мкг/мл при пероральному та в/в введенні відповідно, що нижче від МІК препарату. Пікові концентрації левофлоксацину при пероральному застосуванні становили 16,7 мкг/мл, при в/в введенні – 17,8 мкг/мл.

В/в введення гатифлоксацину протягом 1 год створювало в крові високі концентрації препарату – 5,6 мкг/мл, які переважали відповідні при пероральному застосуванні – 3,6 мкг/мл ($p < 0,05$). Через 2 год після введення гатифлоксацину в крові зберігалися високі концентрації препарату – 4,1 мкг/мл, які у половині випадків були вищі, ніж при пероральному його застосуванні – 3,9 мкг/мл. На 4 год середні концентрації гатифлоксацину в сироватці крові пацієнтів від способу введення не відрізнялися: 2,7 мкг/мл при пероральному застосуванні та 2,4 мкг/мл – при в/в введенні. Відповідна картина спостерігалася і після 8 год застосування гатифлоксацину. Через добу концентрація гатифлоксацину в сироватці крові становила 0,4 мкг/мл незалежно від способу його введення, що вище від МІК препарату в 6,7 разів. При в/в використанні гатифлоксацину пікові концентрації (5,6 мкг/мл) достовірно перевищували такі при пероральному його застосуванні (4,2 мкг/мл).

Визначено, що під впливом лікування із включенням парентеральних форм ПТП, відбувалась виражена позитивна динаміка процесу протягом ІФ хіміотерапії у більшості пацієнтів. Так, нормалізація загального стану хворих, переважно до 28 доби від початку хіміотерапії, була досягнута у 96,4 % хворих І ОГ, 96,8 % ІІ ОГ та у 90,6 % хворих КГ. Явища інтоксикації до кінця 2-го тижня зникли у 90,7 % хворих І ОГ, 93,3 % ІІ ОГ та у 75 % пацієнтів КГ ($p < 0,05$). Середня тривалість симптомів інтоксикації у хворих І ОГ становила $(9,6 \pm 0,7)$ дні, ІІ ОГ – $(9,1 \pm 0,8)$ дні, КГ – $(13,4 \pm 1,2)$ дні ($p < 0,05$).

Парентеральне застосування препаратів призвело до припинення бактеріовиділення за результатами культурального дослідження у 100 % хворих, за методом мікроскопії мазка мокротиння у 97,5 % хворих І ОГ та у 95,8 % ІІ ОГ. У хворих з поширеним туберкульозом легень в/в застосування 2-х або 3-х ПТП призвело до вірогідно більш швидкого припинення бактеріовиділення у порівнянні з пероральним прийомом препаратів – $(1,7 \pm 0,1)$ та $(2,1 \pm 0,1)$ міс. відповідно ($p < 0,05$). На кінець ІФ хіміотерапії рубцювання порожнин розпаду було досягнуто у 26 (57,8 %) хворих І ОГ, 13 (54,2 %) ІІ ОГ проти 23 (48,9 %) хворих КГ. До завершення основного курсу лікування сумарна кількість хворих І ОГ, у яких відбулось рубцювання порожнин розпаду склала 88,9 %, ІІ ОГ – 83,3 % та 74,5 % КГ ($p > 0,05$). Середні терміни загоєння порожнин розпаду в І ОГ склали $(3,2 \pm 0,2)$ міс., $(3,4 \pm 0,4)$ міс. в ІІ ОГ та $(3,7 \pm 0,3)$ міс. в КГ ($p > 0,05$).

Додаткова небулайзерна аерозольна терапія ізоніазидом і рифаміцину натрієвою сіллю у поєднанні з бронхолітиком та глюкокортикостероїдом (сальметерол й флутиказона пропіонат) вже через 1 міс. хіміотерапії призвела до підвищення ефективності лікування на 29,7 % ($p < 0,05$). По завершенню ІФ у

90,5 % пацієнтів ОГ наступило припинення бактеріовиділення, що було на 12,7 % більше, ніж у КГ (77,8 %). Загоєння порожнин розпаду через 2 міс. лікування відмічалось у 61,9 % осіб ОГ та у 44,4 % пацієнтів КГ, розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях наступило у третини пацієнтів обох груп – 33,3 % і 37 % відповідно ($p > 0,05$). Через 4 міс. розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін достовірно частіше спостерігалось в ОГ – 76,2 %, що було на 24,3 % більше, ніж у КГ (51,9 %).

Отже, зазначена методика лікування хворих на туберкульоз трахеї та бронхів позитивно впливала на перебіг ВДТБ (табл. 2), що призвело до достовірного скорочення термінів припинення бактеріовиділення, розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях, термінів стаціонарного лікування хворих.

Таблиця 2

Результати лікування хворих на ВДТБ із супутнім специфічним ураженням трахеї та бронхів, міс.

Показники	Групи хворих	
	ОГ (n = 21)	КГ (n = 27)
	M ± m	M ± m
Припинення бактеріовиділення	1,4 ± 0,3*	2,5 ± 0,4
Розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях	4,4 ± 0,4*	5,6 ± 0,5
Загоєння порожнин розпаду	4,2 ± 0,5	5,2 ± 0,6
Тривалість стаціонарного лікування	2,4 ± 0,4*	3,9 ± 0,4

Примітка. * – міжгрупові значення показників вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

Після завершення лікування у хворих ОГ відмічалось достовірне зменшення великих залишкових змін в легенях на 28,1 % (у 23,8 % хворих), рубцевих стенозів бронхів II–III ст. на 48,7 % (у 14,3 %). У хворих КГ навпаки достовірно менше діагностувались малі залишкові зміни в легенях (48,1 %) та рубцеві стенози бронхів 0-I ст. (37 %) проти 76,2 % та 81 % хворих ОГ відповідно.

Установлено, що у хворих на ВДТБ застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду (ІА група) або етамбутолу (ІБ група) у стандартному режимі хіміотерапії призвело до припинення кашлю протягом 2-го тижня у 80 % та 71,4 % (менше в 1,5 та 1,3 рази відповідно проти КГ) хворих відповідно, вірогідно більш частого припинення бактеріовиділення за 1 міс. лікування в ІБ групі – 65 % (на 27,1 % менше проти КГ), але вірогідно не вплинуло на частоту повного розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін (у 15 % ІА, 19 % ІБ груп та 15,6 % хворих КГ) та загоєння порожнин розпаду в легенях (у 20 % ІА, 23,8 % ІБ груп та 15,6 % хворих КГ) після завершення ІФ хіміотерапії.

Під впливом лікування, яке включало гатифлоксацин, відбулось вірогідне зменшення термінів наявності клінічної симптоматики. В ІА групі припинення кашлю наступило за (1,6 ± 0,1) тижні (у КГ через (2,2 ± 0,2) тижні), в ІБ групі

зменшилися терміни припинення виділення мокротиння до $(1,5 \pm 0,1)$ тижні (у КГ – $(2,1 \pm 0,2)$ тижні), скорочення термінів припинення бактеріовиділення методом мікроскопії у хворих ІБ групи – $(4,7 \pm 0,4)$ тижнів (у КГ за $(5,9 \pm 0,4)$ тижнів), $p < 0,05$. Тривалість репаративних процесів у легенях хворих на ВДТБ вірогідно не відрізнялася при різних режимах хіміотерапії та в середньому становила 4 міс. При цьому тривалість стаціонарного лікування хворих була дещо меншою у групах ІА і ІБ – $(2,4 \pm 0,2)$ та $(2,2 \pm 0,2)$ міс. відповідно ($p > 0,05$).

При вивченні частоти розвитку побічних реакцій залежно від способу введення ПТП І ряду нами не встановлено достовірної різниці між парентеральним та пероральним їх застосуванням, крім поєднання декількох видів побічних реакцій, яких було вірогідно менше в групах пацієнтів із в/в введенням ПТП (у 6,2 % хворих І ОГ, 5,3 % хворих ІІ ОГ проти 20 % хворих КГ). У хворих при в/в введенні ПТП достовірно рідше, ніж у хворих із пероральним їх застосуванням реєстрували побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту – 4,6 % у І ОГ та у 2,6 % пацієнтів ІІ ОГ проти 15,4 % КГ. Гепатотоксичність відмічалась у хворих КГ (21,5 %) частіше, ніж у І ОГ на 6,1 % випадків та на 8,3 % ніж у хворих ІІ ОГ ($p > 0,05$). При комплексному застосуванні ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду спостерігалась тенденція до зменшення частоти медикаментозної алергії на 13,8 % випадків порівняно з пероральним прийомом препаратів. У всіх групах хворих виявлялись поодинокі випадки таких побічних реакцій, як артралгії та нефротоксичність.

Застосування гатифлоксацину замість етамбутолу призвело до виникнення побічних реакцій у 28,6 % спостережень, замість ізоніазиду – у 25 % випадків, що вірогідно не відрізнялося від застосування стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії – 21,9 % випадків. При проведенні ІФ хіміотерапії із використанням гатифлоксацину у пацієнтів частіше виникали побічні реакції з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту, рідше – гепатотоксичні, алергічні, неврологічні та ендокринні. Побічні реакції з боку серцево-судинної системи зустрічалися у 5 % осіб з ІА групи та 9,5 % ІБ групи, але практично не зустрічались в КГ (2,3 %). Кількість побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту не збільшилася у порівнянні із стандартною хіміотерапією в усіх групах хворих та складала 10 %, 4,8 % та 6,3 % випадків відповідно. Інші види побічних реакцій виявлялися з такою ж частотою, як і у хворих КГ.

Результати комп'ютерної денситометрії показали, що в/в застосування препаратів в ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ сприяє регресії вогнищ ураження. За даними середніх значень щільності 6 (12,5 %) вогнищ у хворих ОГ розсмокталися, 5 (10,4 %) вогнищ почали ущільнюватись, а решта 37 (77,1 %) вогнищ мали тенденцію до розсмоктування. У хворих КГ розсмокталися 4 (9,7 %) вогнища, 11 (26,8 %) почали ущільнюватись, і лише 26 (63,4 %) вогнищ мали тенденцію до розсмоктування. При цьому вогнища, які розсмокталися у хворих обох груп, були різними за щільністю. В ОГ переважали більш щільні вогнища – від 5 до 55 $(26 \pm 17,3)$ НУ, в КГ більшість вогнищ були «м'якими» із щільністю до - 63 $(- 26 \pm 29,1)$ НУ ($p < 0,05$). Регресія розмірів вогнищевих змін у хворих ОГ була на 35,2 % меншою, ніж перед початком лікування, а у хворих КГ на 25 %.

Вогнища, які мали тенденцію до розсмоктування після ІФ хіміотерапії при застосуванні парентеральних форм ПТП (табл. 3), в 91,9 % випадків після закінчення основного курсу лікування розсмоктувались та майже в 1,5 рази перевищували частоту розсмоктування аналогічних вогнищ при пероральному застосуванні препаратів (65,4 %). Інша частина даних вогнищ в обох групах хворих ущільнилась, а саме: 3 (8,1 %) вогнища в ОГ та 9 (34,6 %) вогнищ в КГ. Вогнища в обох групах хворих з тенденцією до ущільнення після ІФ хіміотерапії по закінченні основного курсу лікування у 100 % випадків кальцинувались.

Таблиця 3

Динаміка вогнищ з тенденцією до розсмоктування при різних способах введення ПТП I ряду за даними комп'ютерної денситометрії

Показники	ОГ		КГ	
	абс.	%	абс.	%
Тенденція до розсмоктування вогнищ після ІФ хіміотерапії	37	77,1	26	63,4
Динаміка даних вогнищ в кінці основного курсу лікування				
Розсмоктування вогнищ	34	91,9	17	65,4 *
Ущільнення вогнищ	3	8,2	9	34,6

Примітка. * – міжгрупові значення показників вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

На підставі наведених вище досліджень був розроблений алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії. При цьому насамперед враховувались наявність поширених деструктивних форм туберкульозу, супутня специфічна патологія трахеобронхіального дерева та непереносимість ізоніазиду або етамбутолу (рис. 2).



Рис. 2. Алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання сучасної фтизіатрії – підвищення ефективності та скорочення термінів лікування у хворих на ВДТБ шляхом оптимізації режимів ІФ хіміотерапії, в тому числі внутрішньовенного та інгаляційного способів введення препаратів.

1. При пероральному застосуванні разової добової дози гатифлоксацину в крові визначаються переважно високі та середні рівні БАК. Застосування гатифлоксацину незалежно від способу введення препарату дозволяє створювати бактерицидні концентрації, які протягом доби у 6,7 разів перевищують МІК (0,06 мкг/мл).

2. Комплексне внутрішньовенне застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду на відміну від їх перорального прийому призводить виключно до високих (80 %) та середніх (20 %) рівнів БАК, які на відповідних рівнях тримаються до 6 год і відмічаються у 26,7 % та 46,7 % осіб відповідно.

3. Етамбутолу гідрохлорид у ін'єкційній формі випуску в 3 рази активніший за його пероральну форму. Середні значення пікових концентрацій етамбутолу гідрохлориду перевищують значення МІК (0,6 мкг/мл) у 14 разів при внутрішньовенному введенні та у 1,6 рази при пероральному застосуванні препарату, при якому МІК становить 2 мкг/мл.

4. Комплексне внутрішньовенне застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в ІФ хіміотерапії ВДТБ, порівняно із пероральним застосуванням препаратів, призводить до зменшення проявів інтоксикації в перші 2 тижні лікування на 18,3 %, а у хворих з поширеними формами вірогідно швидше відбувається припинення бактеріовиділення – за $(1,7 \pm 0,1)$ міс. проти $(2,1 \pm 0,1)$ міс.

5. Додаткове застосування ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі інгаляційно через небулайзер та сальметеролу в комбінації із флютиказону пропіонатом в ІФ стандартної хіміотерапії у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням трахеї та бронхів дозволяє скоротити терміни припинення бактеріовиділення на $(1,1 \pm 0,3)$ міс. прискорити регресію вогнищево-інфільтративних змін на $(1,2 \pm 0,4)$ міс. та зменшити загальну тривалість лікування на $(1,5 \pm 0,4)$ міс.

6. Застосування гатифлоксацину замість етамбутолу в ІФ хіміотерапії призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення на $(1,2 \pm 0,4)$ тижні та зменшення термінів стаціонарного лікування хворих до $(2,2 \pm 0,2)$ міс. Заміна ізоніазиду на гатифлоксацин в ІФ хіміотерапії не призводить до суттєвого підвищення ефективності лікування.

7. Внутрішньовенне застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ дозволяє покращити загальну переносимість антимікобактеріальної хіміотерапії на 15,4 %, зокрема зменшити частоту розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту на 10,8 % випадків.

8. Проведення комп'ютерної денситометрії доводить, що внутрішньовенне застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в ІФ

хіміотерапії призводить до розсмоктування більш щільних вогнищ ($(26 \pm 17,3)$ НУ), в той час, коли при стандартній хіміотерапії більш характерною є тенденція до ущільнення вогнищ. Після завершення основного курсу лікування у хворих ОГ розсмоктуються 91,9 % вогнищ, в яких після ІФ хіміотерапії спостерігається тенденція до розсмоктування, проти 65,4 % вогнищ в КГ. Зокрема, вогнища у хворих ОГ на кінець ІФ хіміотерапії за розмірами менші на 10,2 % ніж вогнища у осіб КГ.

9. Розроблений алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії передбачає парентеральне застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду у хворих із поширеними деструктивними формами процесу, додаткове інгаляційне застосування ізоніазиду та рифаміцину натрієвої солі, сальметеролу із флютиказону пропіонатом у хворих із супутнім специфічним ураженням трахеобронхіального дерева, застосування гатифлоксацину при непереносимості ізоніазиду або етамбутолу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При поширеному деструктивному процесі в легенях та супутніх захворюваннях шлунково-кишкового тракту з метою підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ рекомендовано в ІФ хіміотерапії щоденно призначати інфузійні форми ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду у фармакопейно допустимих добових дозах.

2. При діагностуванні туберкульозного ураження трахеї та бронхів у хворих на ВДТБ доцільно в ІФ стандартної хіміотерапії додатково призначити ізоніазид 0,15 г і рифаміцину натрієву сіль 0,15 г інгаляційно через небулайзер та сальметерол 50 мкг в комбінації з флютиказону пропіонатом в дозі 250 мкг у вигляді дозованого інгаляційного аерозолу щоденно по 1 вдиху двічі на добу протягом 2-х міс.

3. При непереносимості ізоніазиду або етамбутолу в ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ доцільно замінити дані препарати на гатифлоксацин в дозі 400 мг на добу.

4. Для контролю за ефективністю лікування хворих на ВДТБ доцільно проводити комп'ютерну денситометрію вогнищевих змін на початку лікування та після закінчення ІФ хіміотерапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень [Текст] / М. М. Кужко, М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник, О. В. Аврамчук, Л. М. Процик // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11).– С. 57–64. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті.* (Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar).

2. Порівняння фармакокінетичних характеристик моксифлоксацину та левофлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу їх введення [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, М. І. Гуменюк, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2 (22). – С. 27–36. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті.*

3. Аврамчук, О. В. Фармакокінетичні особливості гатифлоксацину та левофлоксацину залежно від способу введення їх хворим на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / О. В. Аврамчук // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1 (20). – С. 70–75. (Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar).

4. Ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії з інгаляціями препаратів у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, О. В. Аврамчук // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 4 (23). – С. 138–143. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних і написання окремих фрагментів статті.* (Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar).

5. Ефективність застосування гатифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. пр. – К., 2015. – Вип. 22. – С. 238–247. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних і написання окремих фрагментів статті.*

6. Clinical case of using intravenous forms of antituberculosis drugs to improve the treatment efficiency of tuberculosis in patients with malabsorption syndrome [Text] / M. M. Kuzhko, D. O. Butov, N. M. Hulchuk, O. V. Avramchuk, L. M. Protsyk, Z. F. Kuzhko // J. Pulm. Respir. Med. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 269–272. *Дисертантом здійснено огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, написання окремих фрагментів статті.* (Періодичне фахове видання США. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar, HINARI та ін.).

7. Линник, Н. И. Возможности компьютерной денситометрии в оценке эффективности антибактериальной терапии больных туберкулезом легких [Текст] / Н. И. Линник, О. В. Аврамчук // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2 (25). – С. 113–119. *Дисертантом здійснено огляд літератури, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання статті.* (Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar).

8. Комп'ютерна денситометрія в оцінці інтенсивної фази хіміотерапії при різних способах введення протитуберкульозних препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М. І. Линник, М. М. Кужко, О. В. Аврамчук, Л. М. Процик // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 3. – С. 44–48. *Дисертантом здійснено огляд літератури, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання статті.* (Журнал зареєстровано в наукометричній системі Index Copernicus).

9. Эффективность модифицированной схемы лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких [Текст] / Н. М. Гульчук, М. М. Кужко, Л. М. Процик, О. В. Аврамчук // Материалы II междунар. науч.-практ. конф. «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции». – Гомель, 2011. – С. 64–66. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, обстеження хворих, обробку отриманих даних і написання окремих розділів статті.*

10. Бактериостатическая активность крови при дифференцированном применении рифампицина у больных с впервые выявленным туберкулезом легких [Текст] / М. М. Кужко, И. Г. Ильницкий, Н. М. Гульчук, М. Т. Клименко, Н. И. Гуменюк, О. В. Аврамчук, Л. И. Гречаник // *Материалы II междунар. науч.-практ. конф. «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции»*. – Гомель, 2011. – С. 120–122. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних і написання окремих розділів статті.*

11. Порівняльна характеристика препаратів рифампіцинового ряду за даними бактериостатичної активності крові [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, О. В. Аврамчук, О. М. Старкова // *Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії : матеріали наук.-практ. конф. присвяченої пам'яті академіка Л. Т. Малої*. – Харків, 2013. – С. 170. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних і написання статті.*

12. Визначення фармакокінетичних характеристик препаратів рифаміцинового ряду у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / Н. М. Гульчук, Л. М. Процик, М. М. Кужко, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // *Укр. пульмонол. журн.* – 2013. – № 3 (Дод.). – С. 105. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних і написання окремих розділів статті.*

13. Застосування модифікованої схеми інтенсивної фази протитуберкульозної терапії у хворих на поширені форми вперше діагностованого туберкульозу легень з бактеріовиділенням [Текст] / Н. М. Гульчук, Л. М. Процик, М. М. Кужко, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // *Укр. пульмонол. журн.* – 2013. – № 3 (Дод.). – С. 105–106. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

14. Бактериостатична активність крові антимікобактеріальних препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від їх способу введення [Текст] / М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук, Л. М. Процик, М. М. Кужко, О. В. Аврамчук // *Укр. пульмонол. журн.* – 2013. – № 3 (Дод.). – С. 136. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

15. The possibilities of pharmacotherapy for pulmonary tuberculosis [Text] / М. М. Kuzhko, М. Т. Klimenko, N. М. Gulchuk, М. I. Linnik, О. V. Avramchuk, L. М. Protsyk // *Optimal use of new technology and approach : 4th Asia Pacific Region Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. – Hanoi, Vietnam, 2013. – P. 97. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

16. Фармакокінетичні особливості етамбутолу гідрохлориду в залежності від способу його введення [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, О. В. Аврамчук // *Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів : зб. наук. пр.* – Харків, 2014. – С. 207. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

17. Pharmacokinetic characteristics of ethambutol hydrochloride depending on the way of administration [Text] / М. М. Kuzhko, N. М. Gulchuk, О. V. Avramchuk, М. Т. Klimenko, L. М. Protsyk // *ERS: annual Congress*. – Munich, 2014. – P. 185. *Дисертантом здійснено*

набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.

18. Кужко, М. М. Переносимість інтенсивних режимів хіміотерапії у вперше діагностованих хворих на туберкульоз [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, О. В. Аврамчук // Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Одеса, 2015. – С. 64–68. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання статті.*

19. Эффективность парентерального введения препаратов в интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии у больных впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 117–118. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

20. Эффективность противотуберкулезной химиотерапии с использованием ингаляционного введения препаратов через небулайзер у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 118. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

21. Kuzhko, M. The effectiveness of pulmonary tuberculosis treatment in patients with organic diseases of the gastrointestinal tract, depending on the administration of antimycobacterial drugs [Text] / M. Kuzhko, O. Avramchuk, L. Protsyk // ERS : annual Congress. – Amsterdam, 2015. – P. 211. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання тексту.*

22. Кужко, М. М. Клінічна ефективність гатифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М. М. Кужко, О. В. Аврамчук, Л. М. Процик // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 2. – С. 33. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання тексту.*

23. Фармакокинетические характеристики моксифлоксацина и гатифлоксацина у больных туберкулезом легких в зависимости от способа введения [Текст] / О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник, Т. В. Тлустова, А. В. Тараненко // ХИСТ. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених : матеріали III міжнар. медико-фармацевтичного конгр. студ. і молодих вчених. – Чернівці, 2016. – С. 463. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання тексту.*

АНОТАЦІЯ

Аврамчук О. В. Ефективність застосування інтенсивних короткострокових режимів хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2016.

Дисертацію присвячено актуальній задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності та скороченню термінів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) шляхом оптимізації режимів інтенсивної фази (ІФ) антимікобактеріальної хіміотерапії, в тому числі внутрішньовенного та інгаляційного способів введення протитуберкульозних препаратів (ПТП). Визначені показники бактеріостатичної активності крові, мінімальної інгібуючої концентрації та створюваних концентрацій ПТП I ряду та фторхінолонів III–IV покоління, які залежать від форм застосування препаратів, що дозволило обґрунтувати перевагу парентерального застосування ПТП та вибір гатифлоксацину. Доведена ефективність застосування в ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ з поширеним деструктивним процесом комплексного внутрішньовенного введення ПТП I ряду, при супутньому специфічному процесі трахеобронхіального дерева додаткового застосування ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі через небулайзер та сальметеролу і флутиказону пропіонату, застосування гатифлоксацину в стандартній схемі хіміотерапії замість ізоніазиду або етамбутолу. Обґрунтована доцільність застосування методу комп'ютерної денситометрії в оцінці ефективності лікування.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз легень, бактеріостатична активність крові, антимікобактеріальна хіміотерапія, комп'ютерна денситометрія.

ABSTRACT

Avramchuk O. V. The efficacy of intensive short-term chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. – The manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of medical sciences with a specialization in 14.01.26 – Phthiology. – State institution «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2016.

The dissertation deals with the current problem of phthiology on improving the efficiency and reduction of terms of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDPT) by optimization of the intensive phase (IF) of antimicrobial chemotherapy, including intravenous injection and anapnotherapy of antituberculous drugs (TB drugs). The defined indicators of bacteriostatic blood activity, minimum inhibitory concentration and generated concentration of TB drugs of I order and fluoroquinolones of the III-IV generation, which depend on the forms of use of drugs that allowed to justify the advantage of parenteral use of TB drugs and the choice of gatifloxacin. The efficiency of usage in IF of chemotherapy in patients with advanced NDPT with spread destructive process of integrated intravenous injection of TB drugs of I order, while the specific process of the tracheobronchial tree of additional use of isoniazid and rifampicin of sodium salt via nebuliser and salmeterol and propionate fluticasone, the use of gatifloxacin in the standard regimen instead of isoniazid or ethambutol has been proven. The expediency of application of the method of computer densitometry in the assessment of treatment efficacy has been justified.

Key words: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, bacteriostatic blood activity, antimicrobial chemotherapy, computer densitometry.

АННОТАЦИЯ

Аврамчук О. В. Эффективность применения интенсивных краткосрочных режимов химиотерапии у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2016.

Диссертация посвящена актуальной задаче фтизиатрии – повышению эффективности и сокращению сроков лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ) путем оптимизации режимов интенсивной фазы (ИФ) антимикобактериальной химиотерапии, в том числе внутривенного и ингаляционного способов введения противотуберкулезных препаратов (ПТП).

При комплексном внутривенном введении изониазида, рифамицина натриевой соли и этамбутола гидрохлорида высокие и средние уровни бактериостатической активности крови (БАК) сохраняются до 6 часов у 80 % и у 20 % соответственно. Гатифлоксацин обладает более высокой терапевтической активностью по сравнению с левофлоксацином, о чем свидетельствует уровень БАК.

Концентрация левофлоксацина в сыворотке крови через сутки ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препарата (0,6 мкг/мл), как при внутривенном, так и при пероральном его применении. Концентрация гатифлоксацина в сыворотке крови через сутки (0,4 мкг/мл) независимо от способа введения выше МИК (0,06 мкг/мл) препарата в 6,7 раз.

Доказано, что внутривенное введение этамбутола гидрохлорида в течение 4-х часов превышает показатели средней концентрации препарата в сыворотке крови по отношению к его МИК в 14 раз и в 1,6 раза при применении препарата внутрь. Установлено, что МИК инфузионной формы этамбутола гидрохлорида (0,6 мкг/мл) почти в 3 раза меньше, чем пероральной формы препарата (2,0 мкг/мл).

Установлено, что применение парентеральных форм ПТП I ряда у больных с распространенным деструктивным процессом в ИФ химиотерапии способствует сокращению сроков прекращения бактериовыделения в среднем до 1,6 мес. Данная схема улучшила общую переносимость антимикобактериальной химиотерапии на 15,4 %, а частота проявлений побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта уменьшилась на 10,8 %.

Дополнительное применение изониазида и рифамицина натриевой соли через небулайзер с сальметеролом и флутиказона пропионатом при ВДТБ с сопутствующим туберкулезом трахеи и бронхов приводит к повышению частоты прекращения бактериовыделения на 29,7 % за 1-й мес. лечения, уменьшает общую продолжительность лечения в среднем на 1,5 мес.

Режим химиотерапии с применением гатифлоксацина вместо этамбутола в 1-й мес. лечения позволил повысить эффективность лечения на 27,2 %. Прекращения бактериовыделения отмечалось у 65 % пациентов. Данный режим

химиотерапии с применением гатифлоксацина вместо изониазида или этамбутола позволил сократить сроки стационарного лечения до 2,4 и 2,2 мес. соответственно.

На основе результатов исследования разработан алгоритм ведения случая ВДТБ в ИФ химиотерапии, который позволит определить оптимальный режим лечения пациентов с ВДТБ.

Разработанный способ оценки эффективности лечения больных с ВДТБ на основе компьютерной денситометрии позволил объективно оценить и сравнить динамику плотности очагов поражения после внутривенного и перорального применения ПТП I ряда в ИФ химиотерапии. По динамике регрессии очагов поражения наиболее эффективной является схема с применением парентеральных форм препаратов.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, бактериостатическая активность крови, антимикобактериальная химиотерапия, компьютерная денситометрия.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АлАТ – аланінамінотрансфераза
- АсАТ – аспартатамінотрансфераза
- БАК – бактеріостатична активність крові
- в/в – внутрішньовенне застосування
- ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень
- ІФ – інтенсивна фаза
- КГ – контрольна група
- МІК – мінімальна інгібуюча концентрація
- ОГ – основна група
- ПТП – протитуберкульозні препарати
- Gfx – гатифлоксацин
- Lfx – левофлоксацин
- per os – пероральний прийом

Підписано до друку 19.12.2016 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 109.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua